

531,587

PCT/PTO 18 APR 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international(43) Date de la publication internationale
29 avril 2004 (29.04.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/035561 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 307/86, 307/94, 405/12, 213/48, C07C

47/548, 47/55, A61K 31/343, A61P 25/18

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003053

(22) Date de dépôt international :

16 octobre 2003 (16.10.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/12854 16 octobre 2002 (16.10.2002) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :

PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place
Abel-Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : VACHER,
Bernard [FR/FR]; 5, rue des Cigales, F-81100 Castres(FR). CUISIAT, Stéphane [FR/FR]; 13, rue du Pasteur
Henri Bosc, Lotissement les Carlines, F-81100 Castres
(FR). KOEK, Wouter [NL/US]; 228 Fleetwood Drive,
San Antonio, TX 78232 (US). COLPAERT, Francis
[BE/FR]; Domaine de Mirabel, F-81700 Puylaurens (FR).(74) Mandataires : MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet
Regimbeau, 20, rue de Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17
(FR).(81) États désignés (national) : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US,
ZA.(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).

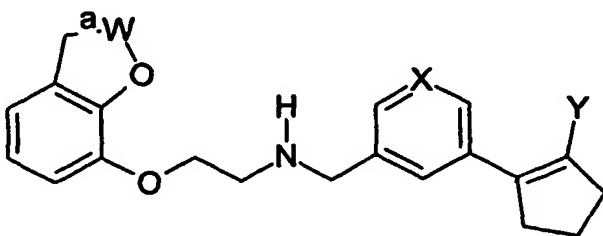
Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: 3-(CYCLOPENTEN-1-YL)-BENZYL- OR 3-(CYCLOPENTEN-1-YL)-HETEROARYLMETHYL-AMINE DERIVA-
TIVES AND USE THEREOF AS MEDICINES FOR TREATING SCHIZOPHRENIA(54) Titre : DERIVES DE 3-(CYCLOPENTEN-1-YL)-BENZYL- OU 3-(CYCLOPENTEN-1-YL)-HETEROARYLME-
THYL-AMINES ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DE LA SCHIZOPHRENIE

(1)

(57) Abstract: The invention concerns
compounds of general formula (I), wherein:
(a) represents a single bond or a double
bond; W represents a CH, CH₂, CHCH₃,
CCH₃, C(CH₃)₂ group, a C(CH₂)₂ group (i.e.,
a carbon atom bearing two methylene groups
bound together to form a spiro-cyclopropane
unit) or a C(CH₂)₃ group (i.e., a carbon
atom bearing two methylene groups bound
together to form a spiro-cyclobutane unit)
provided that when (a) is a double bondthen W exclusively represents a CH or CCH₃ group and when (a) is a single bond, then W exclusively represents a CH₂, CHCH₃,
C(CH₃)₂, C(CH₂)₂ or C(CH₂)₃ group; X is a carbon atom bearing a hydrogen atom (CH) or a nitrogen atom; Y is a carbon atom
bearing a hydrogen atom or a fluorine atom, their additive salts and optionally the hydrates of additive salts with pharmaceutically
acceptable mineral acids or organic acids as well as their tautomeric forms, pure enantiomers and enantiomer mixtures whether
racemic or not.(57) Abrégé : L'invention concerne des composés de formule générale (1) dans laquelle : (a) représente une liaison simple ou une
liaison double; W représente un groupe CH, CH₂, CHCH₃, CCH₃, C(CH₃)₂, un groupe C(CH₂)₂ (i.e., un atome de carbone portant
deux groupes méthylènes liés entre eux de manière à former un motif spiro-cyclopropane) ou C(CH₂)₃ (i.e., un atome de carbone
portant deux groupes méthylènes liés à un autre groupe méthylène de manière à former un motif spiro-cyclobutane) avec la réserve,
toutefois, que lorsque (a) est une liaison double alors W représente exclusivement un groupe CH ou CCH₃ et que, lorsque (a) est une
liaison simple, alors W représente exclusivement un groupe CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, C(CH₂)₂ ou C(CH₂)₃; X est un atome de carbone
portant un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote; Y est un atome d'hydrogène ou un atome de fluor; leurs sels d'addition et
éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables
ainsi que leurs formes tautomères, les énantiomères purs et les mélanges d'énantiomères racémique ou non.

WO 2004/035561 A1



— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

Dérivés de 3-(cyclopenten-1-yl)-benzyl- ou 3-(cyclopenten-1-yl)-hétéroarylméthylamines et leur utilisation à titre de médicaments pour le traitement de la schizophrénie

La schizophrénie est une maladie mentale grave et invalidante qui affecte plus de 50 millions de personnes dans le monde (Sciences 2002, 296(5598), 692-5). Les mécanismes qui sous-tendent les psychoses schizophréniques sont complexes. Il semble néanmoins établi qu'un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique soit impliqué dans leurs symptomatologies (Nature 1988, 336, 783-87 ; Pharmacol. Rev. 2001, 53(1), 119-33). En effet, les antagonistes des récepteurs dopaminergiques centraux, en particulier des récepteurs du sous-type D₂ (e.g., halopéridol, chlorpromazine...) constituent une approche classique et cliniquement efficace du traitement des psychoses schizophréniques, en particulier des symptômes dit positifs ou productifs (Nature 1976, 261, 717-19). Les composés possédant un tel mécanisme d'action induisent cependant des effets secondaires, non corrélés à l'action thérapeutique, tels que des symptômes de type parkinsonien (Pharmacotherapy 1996, 16, 160), des dyskinésies tardives, des désordres endocriniens... (Drug Metab. Dispos. 1997, 25(6), 675-84).

Une autre classe d'agents antipsychotiques, dit atypiques, a été introduite plus récemment (ID 2002, 3(7), 1073-80). En terme d'avantages thérapeutiques, l'intérêt de à ces nouveaux agents par rapport aux agents conventionnels réside dans :

- une plus faible propension à provoquer des effets secondaires d'ordre neurologique, en particulier les effets extra-pyramidaux (J. Clin. Psychiatry 2000, 61(S3), 10-5) ;
- une activité anti-déficitaires accrue (CNS Drugs 2002, 16(4), 249-61) ;
- une efficacité plus grande dans certaines formes de schizophrénie réfractaires (CNS Drugs 2002, 16(7), 473-84).

Ces composés atypiques (e.g., clozapine, rispéridone, olanzapine...) agissent, en général, à la fois comme des antagonistes dopaminergique et sérotoninergique, en particulier au niveau des récepteurs du type 5-HT₂ (Psychopharmacol. Bull. 1989, 25, 390-92 ; Psychopharmacology 1993, 112, S40-S54). Chacun de ces médicaments possède, néanmoins, un profil d'affinité différent, non seulement au niveau des sous-types de

récepteurs dopaminergique et sérotoninergique mais aussi au niveau des récepteurs muscarinique, adrénergique et histaminique. Ainsi, il ne semble pas se dégager de profil d'affinité caractéristique d'un statut « atypique ».

Il ressort, néanmoins, de plusieurs études cliniques (Br. Med. J. 2000, 321, 1360-61 et 1371-76) qu'en général :

- les agents atypiques ne sont pas plus efficaces que les agents dit conventionnels, au moins sur le plan des symptômes positifs (ou productifs) ; l'impact sur les syndromes déficitaires (ou négatifs) étant plus difficile à objectiver en clinique humaine ;
- les agents atypiques présentent une meilleure tolérance neurologique que les agents conventionnels mais induisent par ailleurs des effets secondaires qui leur sont propres (e.g., prise de poids, diabète, troubles sexuels, toxicité hématologique et/ou cardiaque...) ; certains de ces effets secondaires étant aussi graves que les effets extra-pyramidaux parfois associés aux traitements par les agents conventionnels (Br. Med. J. 2002, 325, 243-5).

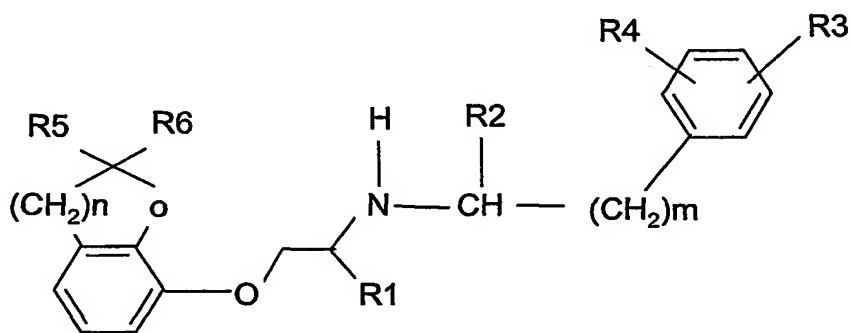
Globalement, les approches thérapeutiques existantes pour le traitement des psychoses schizophréniques ne sont donc pas entièrement satisfaisantes (J. Med. Chem. 2001, 44(4) 477-501). La découverte de nouveaux traitements plus efficaces et mieux tolérés est de ce fait fortement souhaitable.

- Il a été montré chez l'animal que les agonistes 5-HT_{1A} sont, entres autres, capables de s'opposer à la catalepsie (J. Neural Transm. 1991, 83(1-2), 43-53 ; J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 265(1), 207-17 ; Eur. J. Pharmacol. 1998, 356, 189-92) et d'atténuer l'augmentation du taux plasmatique de prolactine (J. Pharmacol. Exp. Ther. 1989, 249, 23641) induit par des antagonistes D₂. Les agonistes 5-HT_{1A} ont aussi la capacité d'augmenter la libération de dopamine et d'acétylcholine dans le cortex préfrontal (Brain Res. 2002, 939, 34-42) ; propriétés que n'intègrent pas les agents conventionnels et qui sont supposées contribuer à l'activité anti-déficitaire des agents dit « atypiques » (J. Psychopharmacol. 2001, 15(1) 37-46). Enfin, les effets anxiolytiques et anti-dépresseurs des agonistes 5-HT_{1A} constituent un avantage lors du traitement des psychoses schizophréniques. L'association dans un même médicament d'une activité du type antagoniste des récepteurs D₂ et agoniste des récepteurs du sous-type 5-HT_{1A} est

donc, en théorie, fortement désirable puisqu'elle conférerait à la fois un spectre d'activité plus large (e.g., symptômes positifs, activité anti-déficitaire, anti-dépressive...) et une meilleure tolérance que les agents conventionnels (e.g., effets extra-pyramidaux) et que la plupart des agents atypiques. Compte tenu de l'intérêt thérapeutique potentiel représenté par une combinaison antagoniste D₂ et agoniste 5-HT_{1A} de nombreux composés ayant un tel profil sont décrits dans la littérature (J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000, 295(3), 853-61). On peut citer, à titre d'exemple, des dérivés d'arylpipérazine (e.g., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2345-49 ; J. Med. Chem. 2001, 44, 186-97 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1679-82 ; Pharmazie 2001, 56, 803-07 ; J. Med. Chem. 1998, 41, 2010-18 ; Pharmazie, 1998, 53, 438-41 ; Arzneimittel-Forsch. 1997, 47, 239-43 ; Med. Chem. Res. 1997, 7, 76-86 ; Pharmazie 1997, 52, 423-8 ; J. Med. Chem. 1994, 37, 99-104 ; DE 10043659 ; WO 0216354 ; WO 9811068 ; WO 9703067 ; J. Med. Chem. 1992, 35, 552-58 ; J. Med. Chem. 1995, 38, 1498-20 ; WO 9955672 ; US 6,310,066 ; J. Med. Chem. 1998, 41, 760-71 et WO 09711070 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11, 2345-49 ; Drug of the Future 2001, 26, 128-32 ; Exp. Opin. Ther. Patents 1998, 8, 737-40 et EP 900792 ; EP 770066 ; WO 9736893 ; WO 9711070 et J. Med. Chem. 1998, 41, 760-71 ; WO 9818797 ; WO 0168063) ; des dérivés d'aminotétraline (e.g., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 1583-86 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 7, 1263-71 et 2541-48 ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 7, 2541-48 ; J. Med. Chem. 1993, 36, 1053-68) ; des dérivés de benzodioxane (e.g., EP 707007 ; WO 0172741 ; WO 9840386 ; WO 9829415 ; WO 9723485 ; WO 9507274 et J. Med. Chem. 1999, 42, 3342-55 ; WO 9717343 ; EP 669331) ; des dérivés d'aryloxyéthylamine (e.g., WO 0198293 ; WO 9808817 ; US 5958965 ; WO 9951576).

Néanmoins, malgré la profusion de composés décrits comme antagoniste D₂ et agoniste 5-HT_{1A}, un seul reste disponible cliniquement (i.e., némonapride : RN 75272-39-8) et trois sont rapportés en développement actif dans l'indication neuroleptique (PJB Publications Ltd. 2002) i.e., SSR-181507 (Sanofi-Synthelabo), bifeprunox et SLV-313 (Solvay). Le contraste entre le nombre de candidats et le nombre de composés en clinique illustre, entre autres, les difficultés à obtenir des effets additionnels à partir de la sollicitation concomitante de deux systèmes distincts au moyen d'une seule entité

chimique. A ce titre, la demanderesse a découvert que plusieurs composés dérivés de (3-cyclopenten-1-yl-[benzyl ou pyrid-3-ylmethyl])-(2-aryloxy-ethyl)-amine interagissent sélectivement avec les récepteurs dopaminergiques des sous-types D_2/D_3 et sérotoninergiques du sous-type 5-HT 1_A aux niveau desquels ils se comportent, respectivement, comme des antagonistes et des agonistes. Comme les agents conventionnels et à la différence des composés dit « atypiques », les composés de l'invention présentent l'avantage, in vivo, de bloquer efficacement les récepteurs du type D_2 et donc d'être potentiellement actifs dans le traitement des symptômes productifs des schizophrénies. Cependant, contrairement aux agents conventionnels et à certains agents atypiques, les composés de l'invention n'occasionnent pas de catalepsie chez l'animal même à des doses très supérieures aux doses pharmacologiques. L'induction de catalepsie chez l'animal est connue comme étant représentative des effets extra-pyramidaux qui se manifestent chez l'homme. Le profil d'activité des composés de l'invention et donc, à ce titre, tout à fait singulier. En tant que tel, les composés de l'invention sont donc potentiellement utiles pour le traitement des psychoses schizophréniques pour lesquelles il existe un besoin thérapeutique important. L'état de la technique le plus proche est représenté par les composés décrits dans les brevets JP 05255302 et JP 05125024 de formule :



dans laquelle :

R_1 , R_2 , R_5 et R_6 peuvent être un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle simple ;

R_3 et R_4 représentent, entre autres, un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle simple ;

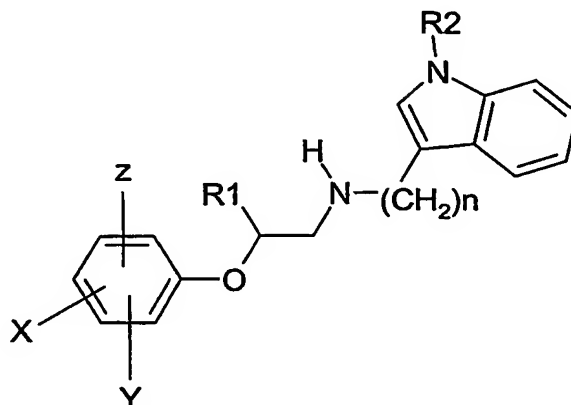
m est compris entre 1 et 5 ;

n est compris entre 1 et 4.

Les composés en question sont revendiqués comme étant des ligands sélectifs des récepteurs 5-HT_{1A} utiles pour le traitement des désordres affectant le système nerveux central.

Les brevets US 6,121,307 et WO 9951575 revendiquent des N-[(aryloxy)éthyl]

5 indoylalkylamines de formule :



dans laquelle :

R1 peut-être un atome d'hydrogène ;

X et Y peuvent former un hétérocycle de type furanyl ou dihydrofuranyl ;

10 n est compris entre 2 et 5 ;

comme agents actifs au niveau du système sérotoninergique, en particulier sur les récepteurs 5-HT_{1A}, utiles dans le traitement des dépressions .

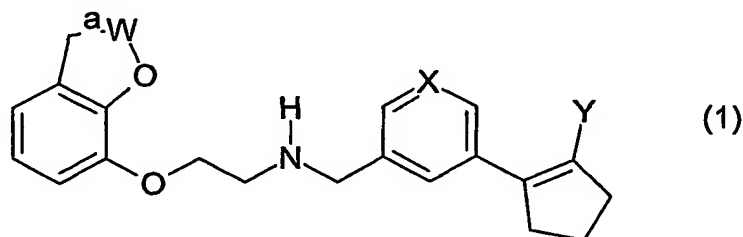
Les composés de l'invention diffèrent donc des dérivés de l'art antérieur à la fois par leur mécanisme d'action et leur formule chimique. Par exemple, le fragment [3-cyclopenten-1-yl-benzylamino] n'apparaît que dans des dérivés du type 4-(1-cyclopenten-1-yl)-2-[(dialkylamino)méthyl]-phénols utilisés comme agents complexant (Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved., Khim. Tekhnol. 1980, 23(4), 406-11). L'intérêt majeur des composés de l'invention se situe donc dans leur action complémentaire, voire dans certains cas synergique, au niveau des systèmes sérotoninergique et dopaminergique. En effet, nous montrons *in vivo* que la courbe dose-effets (i.e., normalisation des stéréotypies due à l'activation des récepteurs dopaminergiques) de certains composés de l'invention est déplacée vers la droite en présence de l'antagoniste 5-HT_{1A} sélectif WAY-100635 (RN 162760-96-5). Inversement, ces mêmes produits deviennent fortement cataleptigènes en présence de WAY-100635. Cette synergie d'activité,

15

20

inattendue au vue des résultats des composés de l'art antérieur revendiquant un mécanisme d'action mixte, similaire (Psychopharmacol. 1999, 144(1), 20-29) ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles en clinique humaine dans un domaine pour lequel les médicaments existants ne sont pas entièrement satisfaisants.

- 5 Plus spécifiquement, la présente invention a pour objet les nouveaux dérivés du type [(benzofuranyl-7-oxy)-éthyl]-[(cyclopenten-1-yl)-{aryl ou hétéroaryl}méthyl]-amine qui, sous forme de base, répondent à la formule générale (1) :



dans laquelle :

- 10 - (a) représente une liaison simple ou une liaison double ;
- W représente un groupe CH, CH₂, CHCH₃, CCH₃, C(CH₃)₂, un groupe C(CH₂)₂ (i.e., un atome de carbone portant deux groupes méthylène liés entre eux de manière à former un motif spiro-cyclopropane) ou C(CH₂)₃ (i.e., un atome de carbone portant deux groupes méthylène liés à un autre groupe méthylène de manière à former un motif spiro-cyclobutane) avec la réserve, toutefois, que
15 lorsque (a) est une liaison double alors W représente exclusivement un groupe CH ou CCH₃ et que, lorsque (a) est une liaison simple, alors W représente exclusivement un groupe CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, C(CH₂)₂ ou C(CH₂)₃ ;
- X est un atome de carbone portant un atome d'hydrogène (CH) ou un atome
20 d'azote ;
- Y est un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

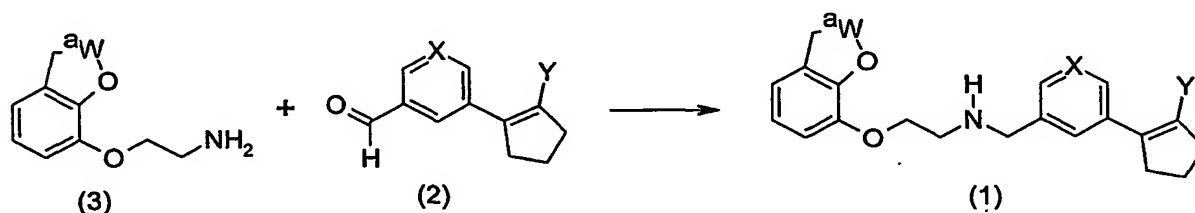
leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères, les énantiomères purs et les mélanges d'énantiomères racémique ou
25 non.

Certains composés de l'invention comportent un atome de carbone asymétrique dans leur structure. De ce fait, ils existent sous la forme d'énantiomères. L'invention

concerne aussi bien chaque énantiomère pur, c'est à dire associé avec moins de 5% de l'autre énantiomère, que leur mélange en toutes proportions. Les composés de l'invention peuvent donc intervenir en tant qu'énantiomères purs ou mélanges racémiques ou non-racémiques.

- 5 L'invention s'étend enfin au procédé de préparation des dérivés de formule générale (1). Les dérivés de formule générale (1) peuvent être obtenus par le procédé décrit dans le schéma A.

Schéma A



10

Schéma A

- Le composé de formule (1) est préparé par une réaction classique d'amination réductrice entre l'aldéhyde de formule (2), dans lequel X et Y ont la même signification que précédemment, et l'amine primaire de formule (3), dans lequel (a) et W ont la même signification que précédemment. L'expression "une réaction classique d'amination réductrice" signifie que l'aldéhyde de formule (2) et l'amine primaire de formule (3) sont mis en réaction dans un solvant approprié et que le mélange des réactifs (2) et (3) est ensuite soumis à l'agent réducteur selon une méthode bien connue du chimiste organicien.

- 15 20 Les composés de formule (1) sont purifiés suivant une ou plusieurs méthodes choisies parmi la cristallisation et/ou les techniques de chromatographie en phase liquide. Ils peuvent être ensuite, si on le désire, salifiés au moyen d'un acide pharmaceutiquement acceptable.

La préparation des aldéhydes de formule (2) dépend de la nature des groupes X et Y.

- 25 Ainsi, la préparation de l'aldéhyde (2a) dans lequel X représente un atome de carbone portant un atome d'hydrogène (CH) et Y est un atome d'hydrogène est décrite dans le schéma B.

8

Schéma B

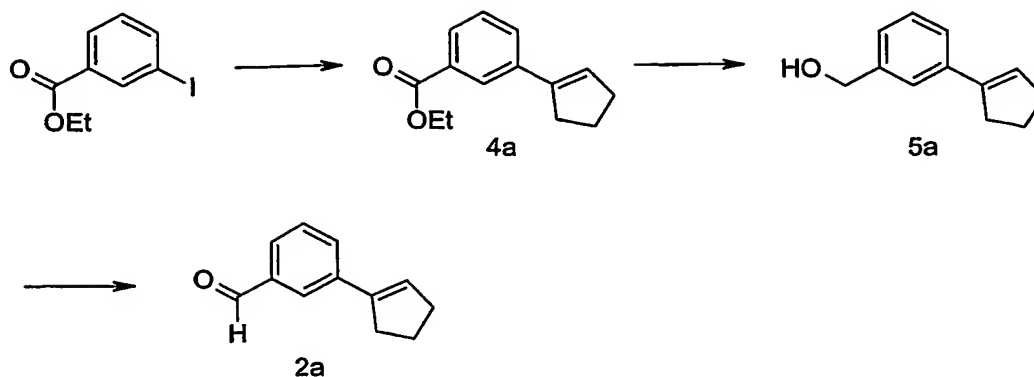


Schéma B

Le 3-cyclopenten-1-yl-benzoate d'éthyle de formule (4a) est obtenu directement à partir
 5 du 3-iodobenzoate d'éthyle et du cyclopentène, disponibles commercialement, au
 moyen d'une réaction de Heck catalysée par du tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium
 (RN 52409-22-0). La réduction de la fonction ester du composé de formule (4a) au
 moyen d'un agent donneur d'hydrure tel que, par exemple, de l'hydrure de lithium
 aluminium, conduit à l'alcool de formule (5a). L'oxydation de la fonction alcool
 10 primaire en l'aldéhyde attendu de formule (2a) est ensuite effectuée au moyen de
 dioxyde de manganèse dans le chloroforme à chaud.

La préparation de l'aldéhyde (2b) dans lequel X représente un groupe (CH) et Y
 représente un atome de fluor, est décrite dans le schéma C.

15

Schéma C

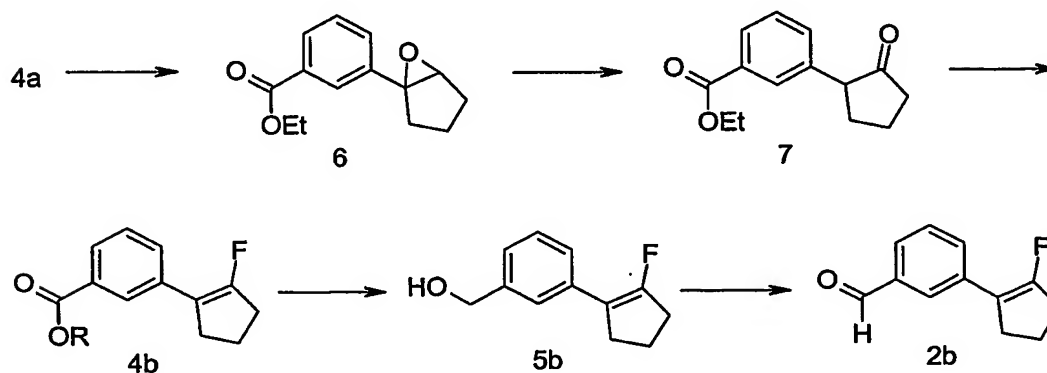


Schéma C

Le 3-(2-oxo-cyclopentyl)-benzoate d'éthyle de formule (7) est obtenu par réarrangement (J. Org. Chem 1996, 61(5), 1877-79 et Synth. Commun. 1990, 20(12), 1751-56) de l'époxyde de formule (6), lui-même préparé par époxydation de la double
5 liaison de l'intermédiaire (4a, schéma B) au moyen d'un peracide organique tel que, par exemple, l'acide m-chloroperbenzoïque. La conversion de la fonction cétone du composé de formule (7) en une fonction gem-difluoro suivie de l'élimination de HF en milieu basique (Tetrahedron 1990, 46(12), 4255-60) donne le dérivé de formule (4b). La
10 réduction de la fonction ester du composé (4b) en alcool primaire puis son oxydation selon une séquence analogue à celle décrite précédemment (cf. schéma B), conduit à l'aldéhyde attendu de formule (2b).

La préparation de l'aldéhyde (2c) dans laquelle X représente un atome d'azote et Y est un atome d'hydrogène est décrite dans le schéma D.

15

Schéma D

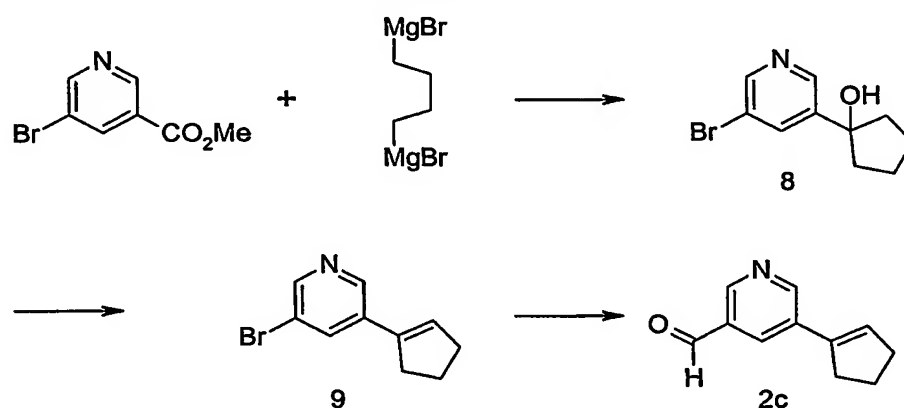
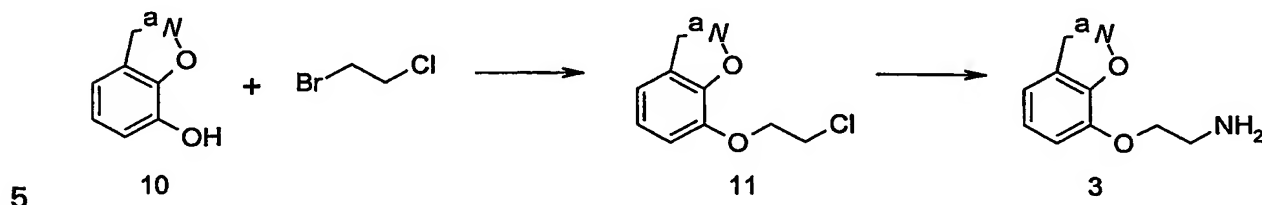


Schéma D

L'addition du 1,4-bis(bromomagnésio)butane (RN 23708-47-6) sur l'ester méthylique de l'acide 5-bromo-nicotinique (RN 29681-44-5), effectuée selon un protocole analogue à celui décrit dans Eur. J. Med. Chem. 1991, 26, 563, conduit au 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopentanol de formule (8). Une réaction de déshydratation donne le dérivé insaturé (9) qui peut être ensuite converti en l'aldéhyde attendu (2c) en appliquant une méthode analogue à celle décrite dans Tetrahedron Lett. 2002, 43, 4285-87.

Les amines primaires de formule (3), dans lesquelles W et (a) sont tel que définis précédemment, peuvent être préparées selon une méthode analogue à celles décrites dans les brevets US 6,121,307 ; WO 0058282 et WO 0032557 (schéma E) :

Schéma E



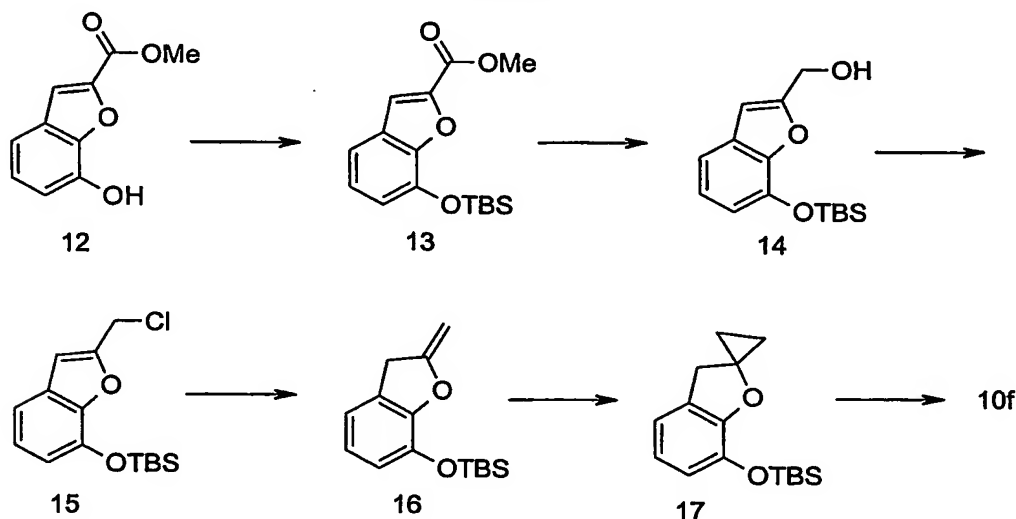
ainsi, la mono-alkylation d'un dérivé hydroxylé (10) convenablement substitué, au moyen du 1-bromo-2-chloro-éthane, disponible commercialement, conduit à l'éther de formule (11). L'atome d'azote est ensuite introduit par substitution de l'atome chlore du composé (11) au moyen d'un réactif approprié tel que, par exemple, de l'azidure de sodium ou du phthalimide de potassium. La fonction amine primaire est ensuite libérée soit par réduction de la fonction azido soit par hydrazinolyse de la fonction phthalimido pour donner les amines primaires correspondantes (3).

Les dérivés hydroxylés de formule (10), utilisés comme matières premières dans la synthèse des composés de formule (11), sont obtenus de la manière suivante :

- le composé (10a) dans lequel W est un groupe C(CH₃)₂ et (a) représente une liaison simple est disponible commercialement (RN 1563-38-8) ;
- le composé (10b) dans lequel W est un groupe CHCH₃ et (a) représente une liaison simple est décrit dans les brevets US 3,547,955 ; WO 8700840 et WO 9630367 ;
- le composé (10c) dans lequel W est un groupe CH et (a) représente une liaison double est préparé selon le brevet US 6,121,307 ;
- le composé (10d) dans lequel W est un groupe CCH₃ et (a) représente une liaison double est préparé selon la méthode décrite dans Tetrahedron 1996, 52(28), 9499-9508 ;
- le composé (10e) dans lequel W est un groupe CH₂ et (a) représente une liaison simple est préparé selon le brevet français N° de dépôt : 01 03877 ;

- le composé (10f) dans lequel W est un groupe $C(CH_2)_2$ et (a) représente une liaison simple est préparé selon le procédé illustré dans le schéma F, ci-après.

Schéma F



5

Schéma F

Le groupe hydroxyle du composé de formule (12), EP 50957, est d'abord protégé sous la forme d'un éther silylé (dans le schéma F, l'abréviation TBS signifie tert-butyl-diméthylsilyl). La fonction ester du composé de formule (13) peut être alors réduite en alcool primaire au moyen d'un agent donneur d'hydrure (J. Pharm. Pharmacol. 1999, 51(4), 427-34). Après conversion du groupe hydroxyle du composé (14) en un atome de chlore, une réaction de réarrangement réductif (Tetrahedron Lett. 2001, 42, 939-41) permet d'accéder au dérivé exo-méthylène (16). Une réaction de cyclopropanation, effectuée selon J. Org. Chem. 1992, 57(19), 5271-76, fournit le composé spiropropanique (17) qui est ensuite déprotégé pour donner le composé attendu (10f).

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif au moins un des dérivés de formule générale (1) ou un de ses sels ou hydrates de ses sels en combinaison avec un ou plusieurs support inertes ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être, à titre d'exemple, des compositions administrables par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale.

A titre d'exemple de compositions administrables par voie orale on peut citer les comprimés, les gélules, les granules, les poudres et les solutions ou suspensions orales.

Les formulations appropriées pour la forme d'administration choisie sont connues et décrites, par exemple dans : Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19^{ième}

5 édition, 1995, Mack Publishing Company.

La dose efficace d'un composé de l'invention varie en fonction de nombreux paramètres tels que, par exemple, la voie d'administration choisie, le poids, l'âge, le sexe, l'état d'avancement de la pathologie à traiter et la sensibilité de l'individu à traiter. En conséquence, la posologie optimale devra être déterminée, en fonction des paramètres

10 jugés pertinents, par le spécialiste en la matière. Bien que les doses efficaces d'un composé de l'invention puissent varier dans de larges proportions, les doses journalières pourraient s'échelonner entre 0.001 mg et 100 mg par Kg de poids corporel de l'individu à traiter. Une dose journalière d'un composé de l'invention comprise entre 0.010 mg et 50 mg par Kg de poids corporel de l'individu à traiter étant, toutefois,

15 préférée.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utiles dans le traitement des psychoses schizophréniques.

Exemples

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

20 Dans les exemples ci-après :

- (i) l'avancement des réactions est suivi par chromatographie couche mince (CCM) et par conséquent les temps de réaction ne sont mentionnés qu'à titre indicatif.
- (ii) des formes cristallines différentes peuvent donner des points de fusions différents, les points de fusion rapportés dans la présente demande sont ceux des produits préparés selon la méthode décrite et ne sont pas corrigés.
- 25 (iii) la structure des produits obtenus selon l'invention est confirmée par les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN), infrarouge (IR) et l'analyse centésimale, la pureté des produits finaux est vérifiée par CCM.
- (iv) les spectres RMN sont enregistrés dans le solvant indiqué. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au

30

tetraméthylsilane. La multiplicité des signaux est indiquée par : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet ; l, large.

(v) les différents symboles des unités ont leur signification habituelle : mg (milligramme) ; g (gramme) ; ml (millilitre) ; °C (degré Celsius) ; mmole (millimole) ; nmole (nanomole) ; cm (centimètre).

(vi) Les abréviations ont la signification suivante : F (point de fusion) ; Eb (point d'ébullition).

(vii) Dans la présente application les pressions sont données en millibars ; par "température ambiante" on entend une température comprise entre 20°C et 25°C.

Exemple 1 : 3-Cyclopenten-1-yl-benzoate d'éthyle (4a)

On introduit successivement dans un ballon : 7 g de 3-iodo benzoate d'éthyle (25 mmoles), 11.2 ml de cyclopentène (127 mmoles), 21 mL d'éthanol, 1.16 g de complexe Pd_2dba_3 (1.27 mmoles), 8.8 g de carbonate de potassium (63 mmoles) et 8.17 g de nBu_4NBr (25 mmoles). On chauffe à 80°C pendant 16 heures puis le mélange noir est filtré sur célite. Le précipité est lavé à l'acétate d'éthyle. Le filtrat est lavé à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de sodium, filtré puis concentré sous pression réduite. Le produit du titre, isolé par distillation au

boule à boule (5.2 g), est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle.

^1H RMN (CDCl_3) : δ 1.39 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); 2.04 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.73 (m, 2H); 4.34 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 6.27 (s, 1H); 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 8.06 (s, 1H).

Exemple 2 : (3-Cyclopenten-1-yl-phényl)-méthanol (5a)

A une suspension à 0°C de LiAlH_4 (0.57 g, 15 mmoles) dans l'éther éthylique (30 ml) on ajoute goutte à goutte une solution de 3-cyclopent-1-yl-benzoate d'éthyle (4a) (2.5 g, 12 mmoles) dans l'éther (25 ml). Le mélange est agité toute la nuit à température ambiante. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis on ajoute goutte à goutte 4.1 ml d'une solution aqueuse de soude à 10%. Le précipité blanc formé est filtré sous vide, le solide lavé avec de l'éther puis le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate

d'éthyle : 90/10). Le produit du titre (1,35 g) est obtenu sous la forme d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃) : δ 2.02 (m, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 3.74 (s, 1H); 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2H); 6.21 (s, 1H); 7.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.44 (s, 1H).

Exemple 3 : 3-Cyclopenten-1-yl-benzaldéhyde (2a)

Dans un ballon, on introduit 1.35 g (8 mmoles) de (3-cyclopenten-1-yl-phényl)-méthanol (5a) et 80 ml de chloroforme. On ajoute ensuite 6.8 g de MnO₂ et on chauffe la suspension à 60°C pendant 2 heures. Le mélange est filtré à chaud, le précipité lavé au chloroforme puis le filtrat concentré sous pression réduite. On obtient le produit du titre (1.05 g) sous la forme d'une huile jaune qui est utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

¹H RMN (CDCl₃) : δ 2.06 (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 6.30 (s, 1H); 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.71 (m, 2H); 7.91 (s, 1H); 10.02 (s, 1H).

Exemple 4 : 3-(6-Oxa-bicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzoate d'éthyle (6)

Dans un ballon, on introduit 5 g (23 mmoles) de 3-cyclopent-1-yl-benzoate d'éthyle (4a) et 100 ml de chlorure de méthylène. On refroidit la solution à 0°C et on ajoute par portions 9 g (28 mmoles) d'acide méta-chloroperbenzoïque. On agite le mélange pendant 30 minutes à 0°C puis 4 heures à température ambiante. Le mélange est filtré. Le filtrat est lavé successivement par une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium, une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile incolore (4.8 g).

¹H RMN (CDCl₃) : δ 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.62 (m, 1H); 1.78 (m, 2H); 2.13 (m, 1H); 2.24 (m, 2H); 3.57 (s, 1H); 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 8.06 (s, 1H).

Exemple 5 : 3-(2-Oxo-cyclopentyl)-benzoate d'éthyle (7)

Dans un ballon, on introduit 4 g (17.2 mmoles) de 3-(6-oxa-bicyclo[3.1.0]hex-1-yl)-benzoate d'éthyle (6) et 50 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est refroidi à 0°C puis on ajoute goutte-à-goutte 2.2 ml (17.2 mmoles) de BF₃.Et₂O. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 1 heure puis on ajoute 25 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium. Le mélange est décanté et la phase aqueuse extraite au chlorure de méthylène. Les phases organiques combinées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et on concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 80/20). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle (3.4 g).

¹H RMN (CDCl₃) : δ 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H); 1.98 (m, 1H); 2.17 (m, 2H); 2.31 (m, 1H); 2.51 (m, 2H); 3.38 (dd, J = 11.2; 8.6 Hz, 1H); 4.36 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 7.39 (m, 2H); 7.86 (s, 1H); 7.93 (m, 1H).

Exemple 6 : 3-(2-Fluoro-cyclopenten-1-yl)-benzoate d'alcoyle (4b)

Dans un ballon, on ajoute 4 g de 3-(2-oxo-cyclopentyl)-benzoate d'éthyle (7) (17.2 mmoles) et 8 ml de toluène. On ajoute ensuite goutte à goutte 9 ml de DAST (69 mmoles) et on porte le mélange à 60°C pendant 16 heures. On verse la solution dans un mélange glace / bicarbonate de sodium puis on extrait le mélange au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par filtration sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 90/10). L'huile brune obtenue (2.9 g) est reprise dans du tétrahydrofurane (50 ml) et la solution refroidie à -15°C. On ajoute lentement 34 ml de tert-butylate de potassium (1 M dans le tétrahydrofurane, 34 mmoles) et on agite le mélange à -15°C pendant 3 heures. Le mélange est versé dans l'eau, extrait à l'éther puis les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO₄ et concentrées sous pression réduite. On obtient une huile brune (2.5 g) utilisée dans l'étape suivante sans autre purification.

Exemple 7 : 3-(2-Fluoro-cyclopenten-1-yl)-méthanol (5b)

On ajoute goutte à goutte une solution du dérivé (4b) (2 g, 9 mmoles) dans l'éther éthylique dans une suspension de LiAlH_4 (0.8 g, 21 mmoles) dans l'éther (20 ml) maintenue à 0°C. Le mélange réactionnel est lentement réchauffé à température ambiante puis agité pendant 16 heures. On ajoute ensuite à 0°C une solution aqueuse de soude à 10% (4 ml). Le précipité blanc formé est filtré sous vide, lavé à l'éther puis le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 70/30). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile jaune pâle (1.62 g).

¹H RMN (CDCl_3) : δ 1.58 (s, 1H); 2.02 (m, 2H); 2.70 (m, 4H); 4.70 (s, 2H); 7.23 (m, 1H); 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.39 (m, 1H); 7.45 (m, 1H).

Exemple 8 : 3-(2-Fluoro-cyclopenten-1-yl)-benzaldéhyde (2b)

Une suspension de MnO_2 (1.6 g) et 3-(2-fluoro-cyclopentèn-1-yl)-méthanol (5b) (0.64 g, 3.3 mmoles) dans 15 ml de chloroforme est chauffée à 60°C pendant 5 heures. On filtre le mélange à chaud, le précipité est lavé au chloroforme puis le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 80/20). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'une et on obtient huile jaune (0.56 g).

¹H RMN (CDCl_3) : δ 2.04 (m, 2H); 2.74 (m, 4H); 7.51 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.93 (s, 1H); 7.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 10.02 (s, 1H).

Exemple 9 : 1-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-cyclopentanol (8)

Dans un ballon contenant 2.25 g de copeaux de magnésium (92.6 mmoles) et un cristal d'iode on ajoute quelques gouttes de 1,4 dibromobutane et 25 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est chauffé à 65°C jusqu'à décoloration puis on ajoute goutte à goutte une solution de 1,4 dibromobutane (10 g, 46.3 mmoles) dans 50 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est chauffé à 65°C pendant 4 heures puis refroidit à 0°C. On additionne alors une solution d'éthyl-2-bromo-nicotinate (10 g, 46.3 mmoles) dans 60 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est refroidi à température ambiante et agité pendant 16 heures. La réaction est versé lentement à 0°C

dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium puis on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane /
5 acétate d'éthyle : 70/30). Le produit du titre (3.6 g) est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

F = 74°C

^1H RMN (CDCl_3) : δ 1.76 (m, 2H); 1.87 (m, 6H); 2.73 (m, 2H); 3.93 (s, 1H); 7.15 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 8.64 (s, 1H).

10

Exemple 10 : 3-Bromo-5-cyclopenten-1-yl-pyridine (9)

Une solution de 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-cyclopentanol (8) (1.7 g, 11.3 mmoles) dans 50 ml de toluène contenant 5 ml d'acide chlorhydrique concentré est chauffé à 120 °C pendant 12 heures avec entraînement de l'eau formée en continu. Le
15 mélange est ensuite versé dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et extrait avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques combinées sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 60/40). Le
20 produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide beige (1.65 g).

F = 43°C.

^1H RMN (CDCl_3) : δ 2.05 (m, 2H); 2.57 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 6.31 (s, 1H); 7.82 (m, 1H); 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H); 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

25 Exemple 11 : 5-Cyclopenten-1-yl-pyridine-3-carboxaldéhyde (2c)

Une solution de 3-bromo-5-cyclopenten-1-yl-pyridine (9) (1 g, 4.5 mmoles) dans 25 ml d'éther est ajoutée à une solution de n-butyllithium (1.6 M dans l'hexane, 4.2 ml, 6.7 mmoles) dans 25 ml d'éther maintenu à -60°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 2h30 à -60°C puis 1.4 ml de 4-morpholinecarboxaldéhyde (13.4 mmoles) sont
30 ajoutés. La réaction est agitée pendant 1 heure à -60°C puis versée dans l'eau, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur

sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 80/20). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un solide beige (0.38 g).

F = 50°C.

- 5 ^1H RMN (CDCl_3) : δ 2.10 (m, 2H); 2.61 (m, 2H); 2.72 (m, 2H); 6.49 (s, 1H); 8.32 (s, 1H); 8.89 (s, 1H); 8.93 (s, 1H); 10.10 (s, 1H).

Exemple 12 : 7-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzofuran-2-methoxycarbonyle (13)

- On ajoute à une solution de 7-hydroxy-benzofuran-2-methoxycarbonyle (1.96 g, 10.2 mmoles) dans du diméthylformamide (10 ml), maintenue à 0°C, 1.61 g de chlorure de ter-butyl-diméthylsilane (10.7 mmoles) et 0.73 g d'imidazole (10.7 mmoles). Le mélange est agité pendant 16 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite versé dans de l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle et les phases organiques combinées sont lavées avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5). On obtient le produit du titre sous la forme d'une huile jaune pâle (3.1 g).

^1H RMN (CDCl_3) : δ 0.27 (s, 6H); 1.05 (s, 9H); 3.95 (s, 3H); 6.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H); 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.49 (s, 1H).

20

Exemple 13 : [7-(tert-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzofuran-2-yl]-methanol (14)

- On ajoute goutte à goutte une solution de LiAlH_4 (8.4 ml, 8.4 mmoles) dans d'éther éthylique (1.0 M) à une solution de 7-(ter-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzofuran-2-méthoxycarbonyle (13) (2.15 g, 7 mmoles) dans l'éther (14 ml) maintenue à 0°C. Le mélange est agité pendant 18 heures à température ambiante puis refroidi à 0°C et traité goutte à goutte par une solution aqueuse de soude à 10% (1.6 ml). Le précipité formé est filtré sous vide et lavé à l'éther. Le filtrat est concentrée sous pression réduite pour donner un liquide incolore (1.8 g) utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

25

^1H RMN (CDCl_3) : δ 0.24 (s, 6H); 1.04 (s, 9H); 1.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H); 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); 6.64 (s, 1H); 6.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.04 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H).

5 Exemple 14 : tert-Butyl-diméthyl-(2-chlorométhyl-benzofuran-7-yloxy)-silane (15)

On additionne à une solution de [7-(ter-butyl-diméthyl-silanyloxy)-benzofuran-2-yl]-méthanol (14) (1.78 g, 6.4 mmoles) dans du chlorure de méthylène (9 ml) maintenue à 0°C , 2.5 g (9.5 mmoles) de triphénylphosphine et 0.92 ml (9.5 mmoles) de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 1 heure puis le
10 solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans 30 ml de cyclohexane et agité pendant 1 heure. Le précipité formé est filtré et le filtrat concentré. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 95/5). Le produit du titre est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1.5g).

15 ^1H RMN (CDCl_3) : δ 0.25 (s, 6H); 1.04 (s, 9H); 4.70 (s, 2H); 6.70 (s, 1H); 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 7.07 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H); 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

Exemple 15 : tert-Butyl-diméthyl-(2-méthylène-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-silane (16)

20 LiAlH_4 (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 4.5 ml, 4.5 mmoles) est ajouté goutte à goutte à une suspension de CrCl_3 (1.4 g, 8.85 mmoles) dans du tétrahydrofurane (10 ml) maintenue à 0°C et le mélange est agité pendant 15 minutes. La solution est ensuite diluée avec du diméthylformamide (18 ml) et de l'isopropanol (1.35 ml). A la solution obtenu maintenu à 0°C , on ajoute le ter-butyl-diméthyl-(2-chlorométhyl-benzofuran-7-yloxy)-silane (15) (1.05 g, 3.54 mmoles) dans du diméthylformamide (15 ml). Le
25 mélange est agité à température ambiante pendant 18 heures puis versé dans de l'eau et extrait au pentane. La phase organique est séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et concentrée sous pression réduite. On obtient un liquide incolore (0,78 g) qui est utilisé dans l'étape suivante sans autre purification.

30 ^1H RMN (CDCl_3) : δ 0.21 (s, 6H); 1.00 (s, 9H); 3.89 (s, 2H); 4.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 4.69 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 7.72 (m, 1H); 7.79 (m, 1H).

Exemple 16 : tert-Butyl-diméthyl-(2-spirocyclopropane-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-silane (17)

Une solution de diéthyl zinc dans le toluène (1.1 M, 6.8 ml, 7.48 mmol) est
5 ajouté à une solution de ter-butyl-diméthyl-(2-méthylène-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-silane (16) (0.78 g, 2.97 mmoles) dans du dichloroéthane (15 ml) maintenue à 0°C. Après la fin de l'addition, on ajoute 1.1 ml de chloriodométhane (15 mmoles) et le mélange est agité à 0°C pendant 1 heure puis à 50°C pendant 1.5 heures. Le mélange est refroidi à 0°C et on additionne une solution aqueuse saturée de chlorure
10 d'ammonium (10 ml). Après 15 minutes d'agitation le mélange est dilué avec du chlorure de méthylène, lavé avec de l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 98/2). Le produit du titre est obtenu sous la forme
15 d'une huile incolore (0.75 g).

¹H RMN (CDCl₃) : δ 0.15 (s, 6H); 0.67 (s, 2H); 0.96 (s, 9H); 1.16 (s, 2H); 3.28 (s, 2H); 6.69 (m, 2H); 6.77 (m, 1H).

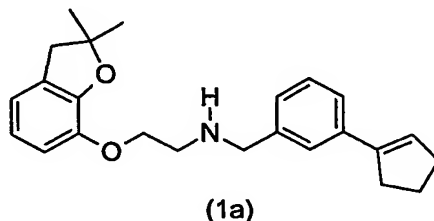
Exemple 17 : 2-Spirocyclopropane-2,3-dihydro-benzofuran-7-ol (10f)

20 Une solution de fluorure de tétrabutylammonium (1.0 M dans le tétrahydrofurane, 3.1 ml, 3.1 mmoles) est additionnée à une solution de ter-butyl-diméthyl-(2-spirocyclopropane-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-silane (17) (0.57 g, 2.06 mmoles) dans 10 ml de tétrahydrofurane à 0°C. La solution est agitée à 0°C pendant 2 heures puis versée dans de l'eau et extraite à l'acétate d'éthyle. La phase
25 organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchée sur Na₂SO₄, filtrée et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (cyclohexane / acétate d'éthyle : 80/20). On obtient produit du titre (0.3 g) sous la forme d'un solide blanc.

F = 85-86°C ;

30 ¹H RMN (CDCl₃) : δ 0.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 1.20 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 3.34 (s, 2H); 4.77 (s, 1H); 6.76 (m, 3H).

Exemple 18 : [2-(2,2-Diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine (1a)



On ajoute 1.5 g de sulfate de magnésium dans une solution de 3-cyclopenten-1-yl-benzaldéhyde (2a) (0.56 g, 3.26 mmoles) et de [2-(2,2-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)]-éthylamine (3a) (0.68 g, 3.26 mmoles) dans 15 ml de 1,2-dichloroéthane et on chauffe le mélange à 60°C pendant 17 heures. Le mélange est refroidi à température ambiante, le solide est filtré et le solvant est évaporé sous pression réduite. On dilue le résidu avec 15 ml de méthanol puis on refroidit à 0°C. On introduit alors 0.35 g de borohydrure de potassium (6.52 mmoles) et le mélange réactionnel est agité pendant trois heures à 0°C. Le mélange est ensuite versé dans de l'eau glacée, extrait avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (chlorure de méthylène / méthanol / ammoniacque : 98/1.5/0.5). On isole le produit du titre (0.61 g) sous la forme d'une huile incolore.

¹H RMN (CDCl₃) : δ 1.48 (s, 6H); 2.00 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 3.01 (s, 2H); 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.85 (s, 2H); 4.18 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 6.18 (s, 1H); 6.74 (m, 3H); 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.25 (t, J = 8.7 Hz, 1H); 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.41 (s, 1H).

Fumarate du composé du titre :

F = 146°C

¹H RMN (DMSO-d₆) : δ 1.39 (s, 6H); 1.96 (m, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.96 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 2.99 (s, 2H); 3.91 (s, 2H); 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 6.27 (s, 1H); 6.56 (s, 2H); 6.71 (m, 1H); 6.79 (m, 2H); 7.31 (m, 2H); 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.50 (s, 1H);

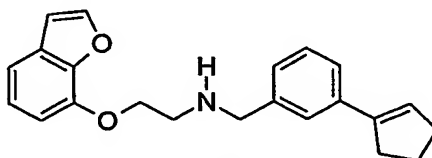
IR (KBr) ν : 3060, 2967, 1719, 1463 cm⁻¹;

Analyse Élémentaire pour C₂₄H₂₉NO₂.C₄H₄O₄

22

théorique % : C 70,13 H 6,94 N 2,92
trouvé : C 69,92 H 6,93 N 2,89.

Exemple 19 : [2-(Benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine (1c)



(1c)

5

En procédant comme dans l'exemple 18 mais en utilisant la 2-(benzofuran-7-yloxy)éthyl-amine de formule (3c) à la place de la de [2-(2,2-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)]-éthylamine de formule (3a) on obtient le composé du titre.

¹H RMN (CDCl₃) : δ 2.04 (m, 2H); 2.53 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 3.12 (t, J = 5.2 Hz, 2H);
10 3.90 (s, 2H); 4.33 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 6.19 (s, 1H); 6.76 (s, 1H); 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.29 (m, 2H); 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.44 (s, 1H); 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

Fumarate du produit du titre :

15 F = 126°C

¹H RMN (DMSOd⁶) : δ 1.95 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.64 (m, 2H); 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.91 (s, 2H); 4.29 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 6.26 (s, 1H); 6.57 (s, 2H); 6.93 (m, 2H); 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 7.26 (m, 3H); 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.49 (s, 1H); 7.95 (s, 1H);

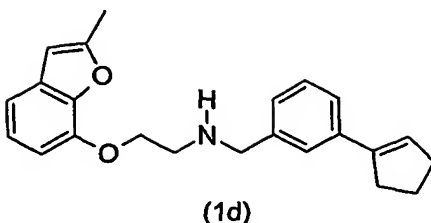
IR (KBr) ν : 3498, 2952, 2842, 1701, 1486 cm⁻¹;

20 Analyse Élémentaire pour C₂₂H₂₃NO₂.C₄H₄O₄

théorique % : C 69,47 H 6,05 N 3,12
trouvé : C 69,25 H 6,08 N 3,05.

Exemple 20 : [2-(2-Méthyl-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-
25 amine (1d)

23



En procédant comme dans l'exemple 18 mais en utilisant la 2-(2-méthyl-benzofuran-7-yloxy)-éthyl-amine de formule (3d) à la place de la de [2-(2,2-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)]-éthylamine de formule (3a) on obtient le composé du titre.

^1H RMN (CDCl_3) : δ 2.01 (m, 2H); 2.45 (s, 3H); 2.53 (m, 2H); 2.71 (m, 2H); 3.12 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 3.89 (s, 2H); 4.32 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 6.20 (s, 1H); 6.36 (s, 1H); 6.76 (m, 1H); 7.07 (m, 2H); 7.21 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7.28 (m, 2H); 7.33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7.43 (s, 1H).

Fumarate du produit du titre :

$F = 133^\circ\text{C}$

^1H RMN (DMSO-d_6) : δ 1.96 (m, 2H); 2.43 (s, 3H); 2.49 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 3.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 3.89 (s, 2H); 4.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 6.26 (s, 1H); 6.55 (s, 1H); 6.57 (s, 2H); 6.84 (m, 1H); 7.08 (m, 2H); 7.28 (m, 2H); 7.35 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H); 7.49 (s, 1H);

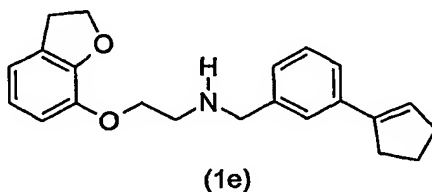
IR (KBr) ν : 3421, 3048, 2952, 2846, 1709, 1587 cm^{-1} ;

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

théorique % : C 69,96 H 6,31 N 3,02

trouvé : C 70,04 H 6,30 N 2,98.

Exemple 21 : [2-(2,3-Dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine (1e)



En procédant comme dans l'exemple 18 mais en utilisant la 2-(2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl-amine de formule (3e) à la place de la de [2-(2,2-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)]-éthylamine de formule (3a) on obtient le composé du titre.

¹H RMN (DMSOd⁶) : δ 1.95 (m, 2H); 2.40 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.13 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 3.74 (s, 2H); 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 4.46 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 6.25 (s, 1H); 6.79 (m, 3H); 7.27 (m, 3H); 7.42 (s, 1H).

Fumarate du produit du titre :

F = 118°C

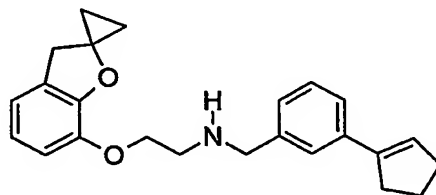
¹H RMN (DMSOd⁶) : δ 1.92 (m, 2H); 2.49 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.93 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 3.88 (s, 2H); 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 4.50 (t, J = 8.8 Hz, 2H); 6.27 (s, 1H); 6.56 (s, 2H); 6.81 (m, 3H); 7.24 (d, J = 6.9 Hz, 1H); 7.30 (t, J = 7.4 Hz); 7.36 (d, J = 7.3 Hz, 1H); 7.48 (s, 1H);

IR (KBr) ν : 3536, 3448, 2949, 2851, 1612, 1466 cm⁻¹;

Analyse Élémentaire pour C₂₂H₂₅NO₂·C₄H₄O₄

| | | | |
|---------------|---------|--------|---------|
| théorique % : | C 69,16 | H 6,47 | N 3,10 |
| trouvé : | C 68,99 | H 6,55 | N 3,32. |

Exemple 22 : [2-(2-spiro-cyclopropyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine (1f)



(1f)

En procédant comme dans l'exemple 18 mais en utilisant la 2-(2-spiro-cyclopropyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl-amine de formule (3f) à la place de la de [2-(2,2-diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)]-éthylamine de formule (3a) on obtient le composé du titre.

¹H RMN (CDCl₃) : δ 0.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 1.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 1.23 (s, 1H); 2.01 (m, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 3.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 3.31 (s, 2H); 3.84 (s,

2H); 4.17 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 6.18 (s, 1H); 6.83 (m, 3H); 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H); 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.40 (s, 1H).

Maléate du produit du titre :

F = 180°C

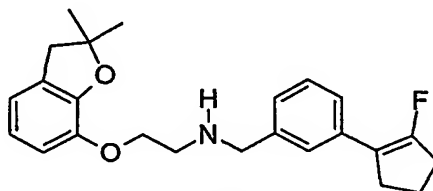
5 ^1H RMN (DMSO-d_6) : δ 0.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 1.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H); 1.98 (m, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.67 (m, 2H); 3.32 (m, 4H); 4.23 (m, 4H); 6.02 (s, 2H); 6.32 (s, 1H); 6.83 (m, 3H); 7.38 (m, 2H); 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.60 (s, 1H);

IR (KBr) ν : 3454, 2998, 2957, 2841, 1621, 1461 cm^{-1} ;

Analyse Élémentaire pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

10 théorique % : C 70,42 H 6,54 N 2,93
trouvé : C 70,27 H 6,59 N 3,14.

Exemple 23 : [2-(2,2-Diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-[3-(2-fluoro-cyclopenten-1-yl)-benzyl]-amine (1g)



(1g)

15

En procédant comme dans l'exemple 18 mais en utilisant le 3-(2-fluoro-cyclopenten-1-yl)-benzaldéhyde de formule (2b) à la place du 3-cyclopenten-1-yl-benzaldéhyde de formule (2a) on obtient le composé du titre.

20 ^1H RMN (CDCl_3) : δ 1.48 (s, 6H); 1.97 (s, 1H); 2.01 (m, 2H); 2.68 (m, 4H); 3.00 (s, 2H); 3.03 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 3.86 (s, 2H); 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H); 6.78 (m, 3H); 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.44 (s, 1H).

Fumarate du produit du titre :

F = 145°C

25 ^1H RMN (DMSO-d_6) : δ 1.39 (s, 6H); 1.95 (m, 2H); 2.67 (m, 4H); 2.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 3.03 (s, 2H); 3.87 (s, 2H); 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H); 6.57 (s, 2H); 6.72 (m, 1H); 6.79 (m, 2H); 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H); 7.34 (m, 2H); 7.47 (s, 1H);

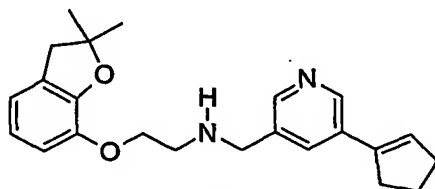
IR (KBr) ν : 3426, 2962, 1675, 1463 cm^{-1} ;

Analyse Élémentaire pour $C_{24}H_{28}NFO_2 \cdot C_4H_4O_4$

théorique % : C 67,59 H 6,48 N 2,82

trouvé : C 67,44 H 6,59 N 2,88.

- 5 Exemple 24 : [2-(2,2-Diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(5-cyclopenten-1-yl-pyridin-3-ylméthyl)-amine (1b)



(1b)

- 10 En procédant comme dans l'exemple 18 mais en utilisant le 5-cyclopenten-1-yl-pyridin-3-yl-carboxaldéhyde de formule (2c) à la place du 3-cyclopenten-1-yl-benzaldéhyde de formule (2a) on obtient le composé du titre.

1H RMN ($CDCl_3$) : δ 1.74 (s, 6H); 2.06 (m, 2H); 2.54 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 3.01 (m, 4H); 3.86 (s, 2H); 4.19 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H); 6.28 (s, 1H); 6.75 (m, 3H); 7.71 (s, 1H); 8.49 (s, 1H); 8.57 (s, 1H).

Fumarate du produit du titre :

- 15 F = 141°C

1H RMN ($DMSO-d_6$) : δ 1.39 (s, 6H); 1.98 (m, 2H); 2.51 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.92 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 2.98 (s, 2H); 3.89 (s, 2H); 4.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); 6.42 (s, 1H); 6.59 (s, 2H); 6.71 (m, 1H); 6.78 (m, 2H); 7.84 (s, 1H); 8.50 (s, 1H); 8.59 (s, 1H);

IR (KBr) ν : 3036, 2973, 2847, 1715, 1618, 1491 cm^{-1} ;

- 20 Analyse Élémentaire pour $C_{23}H_{28}N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

théorique % : C 67.48 H 6.71 N 5.83

trouvé : C 67.14 H 6.72 N 5.79.

Etude pharmacologique des composés de l'invention.

1- Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs D₂.

L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs du type D₂ a été
5 déterminé par la mesure du déplacement du (³H) YM-09151-2 (NET-1004 70-87 Ci /
mmol), selon la méthode décrite dans Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
Methods, 1985, 329, 333. Les valeurs de pK_i, (pK_i = -log K_i), sont données sous forme
de moyenne ± SEM d'au moins 3 expérimentations.

2- Mesure de l'affinité des composés de l'invention pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

10 L'affinité in vitro des composés de l'invention pour les récepteurs du sous-type 5-HT_{1A} a
été déterminée par la mesure du déplacement de la [³H]8-OH-DPAT (TRK 850 ; 160-
240 Ci/mmol). L'étude de la liaison au récepteur 5-HT_{1A} est réalisée comme décrit par
Sleight et Peroutka (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1991, 343, 106).

Les valeurs de pK_i, (pK_i = -log K_i), sont données sous forme de moyenne ± SEM d'au
15 moins 3 expérimentations.

3- Evaluation de l'activité antagoniste des récepteurs D₂ in vivo.

Le test mettant en évidence l'activité anti-dopaminergique in vivo des composés de
l'invention repose sur l'inhibition des comportements induit par le méthylphénidate,
mesuré chez le rat, selon la méthode décrite dans J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993, 267,
20 181.

4- Evaluation des effets cataleptiques des composés de l'invention.

Le test permettant d'évaluer la propension des produits de l'invention à provoquer des
effets secondaires d'ordre extra-pyramidaux repose sur leur pouvoir cataleptique,
mesuré chez le rat, selon la méthode décrite dans Eur. J. Pharmacol. 1996, 313, 25.

25 Le tableau ci-dessous donne, à titre d'exemple, les valeurs des pK_i, mesurées au niveau
des récepteurs D₂ et 5-HT_{1A}, ainsi que les doses efficaces (DE₅₀) obtenues après
administration de certains produits de l'invention par voie orale chez l'animal. Les
propriétés des composés de l'invention sont comparées avec celles de substances
choisies comme référence utilisées en clinique humaine i.e., le némonapride (composé
30 mixte : antagoniste D₂ et agoniste 5-HT_{1A}), la risperidone (antipsychotique atypique) et
le haloperidol (antipsychotique conventionnel).

Tableau

| Composé | D ₂ pKi | 5-HT _{1A} pKi | normalisation ED ₅₀ mg / kg | Catalepsie ED ₅₀ mg / kg |
|-------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1a | 9.5 | 8.2 | 1.3 | > 40 |
| 1f | 9.2 | 8.2 | 0.63 | > 40 |
| némonapride | 9.9 | 8.4 | 1.5 | 5.0 |
| Risperidone | 8.7 | 6.0 | 6.5 | 3.5 |
| halopéridol | 9.0 | 5.8 | 0.46 | 0.92 |

Il ressort de cette étude que les composés de l'invention possèdent une affinité importante pour les récepteurs des sous-types D₂ et 5-HT_{1A}. Le rapport des valeurs de pKi, quasi-identique pour les composés de l'invention et le némonapride [$pKi(D_2) / pKi(5-HT_{1A}) \cong 1.3$], montre que les composés de l'invention et le némonapride ont des profils d'affinité (D₂ et 5-HT_{1A}) comparables. La risperidone et le halopéridol possèdent quand à eux une bonne affinité pour les récepteurs D₂ mais ne présentent qu'une faible affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

- 10 Les activités anti-dopaminergique in vivo des produits de l'invention et celles des composés de référence s'expriment dans des gammes de doses relativement comparables. Sur la base du critère de normalisation des stéréotypies, la contribution apportée par une activation 5-HT_{1A} n'apparaît donc pas de façon marquante. Cependant, nous constatons que parmi les composés de l'étude, les produits ayant une
- 15 affinité importante pour les récepteurs 5-HT_{1A} (i.e., 1a, 1f et némonapride) présentent une moindre propension à provoquer de la catalepsie. Cette tendance est clairement illustré par la comparaison des rapports des doses cataleptigènes (effet indésirable) et celles nécessaires pour normaliser le comportement (activité pharmacologique recherchée); ainsi, $ED_{50}(\text{catalepsie}) / ED_{50}(\text{normalisation}) > 1$ dans le cas des produits
- 20 1a, 1f et du némonapride alors que $ED_{50}(\text{catalepsie}) / ED_{50}(\text{normalisation}) < 1$ dans le

cas de la rispéridone et du halopéridol. Sur la base des résultats de catalepsie obtenus avec le némonapride ($ED_{50} = 5 \text{ mg/kg}$), il est surprenant que les composés de l'invention (i.e., 1a et 1f) soient eux dépourvus de tout effets cataleptigènes, même à de fortes doses (i.e., 40 mg/kg). Il est encore une fois avantageux de comparer les rapports $ED_{50}(\text{catalepsie}) / ED_{50}(\text{normalisation})$; ainsi, alors que ce rapport est environ égal à 3 dans le cas du némonapride, il devient supérieur à 30 pour les composés 1a et 1f. Il apparaît donc de façon évidente que :

- les activités anti-dopaminergique et sérotoninergique des composés de l'invention s'expriment toute les deux in vivo dans les gammes de doses testées ;
- les activités en question co-opèrent d'une manière telle que leur combinaison confère un avantage significatif aux composés de l'invention non seulement vis à vis des produits dont le mécanisme d'action est à priori similaire (e.g., némonapride) mais aussi vis à vis des antipsychotiques atypiques (e.g., rispéridone) et conventionnels (e.g., halopéridol).

Les composés de l'invention qui sont capables de se comporter comme des antagonistes dopaminergiques puissants et efficaces sans toutefois provoquer les effets secondaires caractéristiques des antagonistes dopaminergiques (i.e., catalepsie chez l'animal), et cela même à des doses très supérieures aux doses pharmacologiques, sont, de ce fait, potentiellement utiles dans le traitement des désordres dans lesquels un dysfonctionnement dopaminergique est impliqué, en particulier, les psychoses schizophréniques.

L'administration des composés de l'invention peut être réalisée par voie orale, nasale, sublinguale, rectale ou parentérale. A titre d'exemples de formulation non limitatifs, nous donnons ci-après, une préparation des composés de l'invention. Les ingrédients ainsi que d'autres, thérapeutiquement acceptables, peuvent être introduits en d'autres proportions sans modifier la portée de l'invention. Les termes 'ingrédient actif' utilisés dans l'exemple de formulation ci-après font références à un composé de formule (1) ou un sel d'addition ou éventuellement un hydrate d'un sel d'addition du composé de formule (1) avec un acide minéral ou un acide organique pharmaceutiquement acceptable.

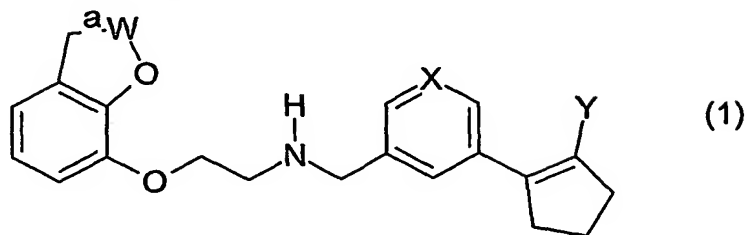
Exemple de composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés contenant chacun 10 mg de l'ingrédient actif :

| | | |
|---|-----------------------|-------|
| | Ingrédient actif | 10 g |
| 5 | Lactose | 100 g |
| | Amidon de blé | 10 g |
| | Stéarate de magnésium | 3 g |
| | Talc | 3 g |

Revendications

1- Les composés de formule générale (1)



5 dans laquelle :

- (a) représente une liaison simple ou une liaison double ;
- W représente un groupe CH, CH₂, CHCH₃, CCH₃, C(CH₃)₂, un groupe C(CH₂)₂ (i.e., un atome de carbone portant deux groupes méthylènes liés entre eux de manière à former un motif spiro-cyclopropane) ou C(CH₂)₃ (i.e., un atome de carbone portant deux groupes méthylènes liés à un autre groupe méthylène de manière à former un motif spiro-cyclobutane) avec la réserve, toutefois, que lorsque (a) est une liaison double alors W représente exclusivement un groupe CH ou CCH₃ et que, lorsque (a) est une liaison simple, alors W représente exclusivement un groupe CH₂, CHCH₃, C(CH₃)₂, C(CH₂)₂ ou C(CH₂)₃ ;
- X est un atome de carbone portant un atome d'hydrogène (CH) ou un atome d'azote ;
- Y est un atome d'hydrogène ou un atome de fluor ;

leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs formes tautomères, les énantiomères purs et les mélanges d'énantiomères racémique ou non.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'ils sont choisis parmi les composés suivants :

[2-(2,2-Diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine;

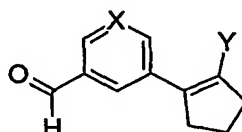
[2-(Benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine ;
[2-(2-Méthyl-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine ;
[2-(2,3-Dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-benzyl)-amine ;
[2-(2-Spiro-cyclopropyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(3-cyclopenten-1-yl-
5 benzyl)-amine ;

[2-(2,2-Diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-[3-(2-fluoro-cyclopenten-1-yl)-benzyl]-amine ;

[2-(2,2-Diméthyl-2,3-dihydro-benzofuran-7-yloxy)-éthyl]-(5-cyclopenten-1-yl-pyridin-3-ylméthyl)-amine ;

10 leurs sels d'addition et éventuellement les hydrates des sels d'addition avec les acides minéraux ou les acides organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que leurs isomères et leurs tautomères.

3. Composés de formule (2) :



(2)

15 dans laquelle X et Y ont la même signification que dans la formule (1) comme intermédiaire de synthèse intervenant dans la préparation des composés de formule (1).

4. Composé selon l'une des revendications 1 et 2 à titre de médicaments.

20 5. Compositions pharmaceutiques caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 et 2 associé à un support pharmaceutique inerte ou autres véhicules pharmaceutiquement acceptables et éventuellement à un autre médicament.

25 6. Compositions pharmaceutiques, selon la revendication 5 utiles dans le traitement de la schizophrénie ou utiles dans le traitement de l'évolution de la schizophrénie.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/H/03053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/86 C07D307/94 C07D405/12 C07D213/48 C07C47/548
 C07C47/55 A61K31/343 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | WO 99 58527 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR ; IVANICSNE MEGYERI KATALIN (HU); MIK) 18 November 1999 (1999-11-18) claims | 1-6 |
| A | WO 00 58282 A (KOEK WOUTER ; PF MEDICAMENT (FR); VACHER BERNARD (FR); CUISIAT STEP) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application claims | 1-6 |
| A | WO 99 51575 A (AMERICAN HOME PROD) 14 October 1999 (1999-10-14) cited in the application claims | 1-6 |
| | --- -/- | |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 March 2004

Date of mailing of the international search report

25/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP93/03053

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 17, 25 October 1993 (1993-10-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 180657, YANUSAGA T. ET AL: "Preparation of (hetero)aryloxyalkylamine derivatives having selective affinity to serotonin (5-HT 1A)receptors" XP002245145 abstract & JP 05 125024 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 21 May 1993 (1993-05-21) cited in the application -----</p> | 1-6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/JP03/03053

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 9958527 | A | 18-11-1999 | HU 9801085 A2 | 28-08-2000 |
| | | | HU 9801086 A2 | 28-08-2000 |
| | | | AU 753706 B2 | 24-10-2002 |
| | | | AU 4052999 A | 29-11-1999 |
| | | | CA 2332275 A1 | 18-11-1999 |
| | | | EP 1077973 A2 | 28-02-2001 |
| | | | HR 20000750 A1 | 30-06-2001 |
| | | | WO 9958527 A2 | 18-11-1999 |
| | | | JP 2002514643 T | 21-05-2002 |
| | | | PL 345309 A1 | 03-12-2001 |
| | | | SK 17212000 A3 | 10-05-2001 |
| WO 0058282 | A | 05-10-2000 | FR 2791676 A1 | 06-10-2000 |
| | | | AT 227714 T | 15-11-2002 |
| | | | AU 3661400 A | 16-10-2000 |
| | | | CA 2366820 A1 | 05-10-2000 |
| | | | DE 60000790 D1 | 19-12-2002 |
| | | | DE 60000790 T2 | 02-10-2003 |
| | | | DK 1187824 T3 | 10-03-2003 |
| | | | EP 1187824 A2 | 20-03-2002 |
| | | | ES 2186639 T3 | 16-05-2003 |
| | | | WO 0058282 A2 | 05-10-2000 |
| | | | PT 1187824 T | 31-03-2003 |
| | | | US 6417222 B1 | 09-07-2002 |
| WO 9951575 | A | 14-10-1999 | AU 3386199 A | 25-10-1999 |
| | | | CA 2327359 A1 | 14-10-1999 |
| | | | CN 1304403 T | 18-07-2001 |
| | | | EP 1070050 A1 | 24-01-2001 |
| | | | JP 2002510675 T | 09-04-2002 |
| | | | WO 9951575 A1 | 14-10-1999 |
| JP 05125024 | A | 21-05-1993 | NONE | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR/03053

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D307/86 C07D307/94 C07D405/12 C07D213/48 C07C47/548
C07C47/55 A61K31/343 A61P25/18

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie * | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| A | WO 99 58527 A (EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR ; IVANICSNE MEGYERI KATALIN (HU); MIK) 18 novembre 1999 (1999-11-18) revendications | 1-6 |
| A | WO 00 58282 A (KOEK WOUTER ; PF MEDICAMENT (FR); VACHER BERNARD (FR); CUISIAT STEP) 5 octobre 2000 (2000-10-05) cité dans la demande revendications | 1-6 |
| A | WO 99 51575 A (AMERICAN HOME PROD) 14 octobre 1999 (1999-10-14) cité dans la demande revendications | 1-6 |
| | --- -/- | |



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

11 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

25/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Chouly, J

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/F/03053

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 17, 25 octobre 1993 (1993-10-25) Columbus, Ohio, US; abstract no. 180657, YANUSAGA T. ET AL: "Preparation of (hetero)aryloxyalkylamine derivatives having selective affinity to serotonin (5-HT 1A)receptors" XP002245145 abrégé & JP 05 125024 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD) 21 mai 1993 (1993-05-21) cité dans la demande</p> <p>-----</p> | 1-6 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demande internationale No

PCT/F/03053

| Document brevet cité au rapport de recherche | | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|-------------------------------------------------|---|------------------------|-----------------------------------------|------------------------|
| WO 9958527 | A | 18-11-1999 | HU 9801085 A2 | 28-08-2000 |
| | | | HU 9801086 A2 | 28-08-2000 |
| | | | AU 753706 B2 | 24-10-2002 |
| | | | AU 4052999 A | 29-11-1999 |
| | | | CA 2332275 A1 | 18-11-1999 |
| | | | EP 1077973 A2 | 28-02-2001 |
| | | | HR 20000750 A1 | 30-06-2001 |
| | | | WO 9958527 A2 | 18-11-1999 |
| | | | JP 2002514643 T | 21-05-2002 |
| | | | PL 345309 A1 | 03-12-2001 |
| | | | SK 17212000 A3 | 10-05-2001 |
| WO 0058282 | A | 05-10-2000 | FR 2791676 A1 | 06-10-2000 |
| | | | AT 227714 T | 15-11-2002 |
| | | | AU 3661400 A | 16-10-2000 |
| | | | CA 2366820 A1 | 05-10-2000 |
| | | | DE 60000790 D1 | 19-12-2002 |
| | | | DE 60000790 T2 | 02-10-2003 |
| | | | DK 1187824 T3 | 10-03-2003 |
| | | | EP 1187824 A2 | 20-03-2002 |
| | | | ES 2186639 T3 | 16-05-2003 |
| | | | WO 0058282 A2 | 05-10-2000 |
| | | | PT 1187824 T | 31-03-2003 |
| | | | US 6417222 B1 | 09-07-2002 |
| WO 9951575 | A | 14-10-1999 | AU 3386199 A | 25-10-1999 |
| | | | CA 2327359 A1 | 14-10-1999 |
| | | | CN 1304403 T | 18-07-2001 |
| | | | EP 1070050 A1 | 24-01-2001 |
| | | | JP 2002510675 T | 09-04-2002 |
| | | | WO 9951575 A1 | 14-10-1999 |
| JP 05125024 | A | 21-05-1993 | AUCUN | |